



Carta científica

Tuberculosis con resistencia a fármacos: nuevas definiciones de la OMS y su implicación en la Normativa de SEPAR



Drug Resistant Tuberculosis: New WHO Definitions and Their Implication in the SEPAR Guideline

Al Director:

En base a la dificultad diagnóstica y terapéutica que presentan los pacientes que tienen tuberculosis (TB) con resistencia a fármacos (TB-DR, por sus siglas en inglés, *drug-resistant* TB), y en especial los que padecen TB resistente a rifampicina (TB-RR), la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) publicó en 2017 una Normativa encaminada a facilitar su manejo¹. Esta Normativa se actualizó en 2020² ante la evidencia acumulada con respecto al uso de nuevos fármacos y a la clasificación para su uso racional y secuencial^{3–5}, así como para adaptar las recomendaciones a las guías que, sobre el tema, publicó la OMS en los años 2019^{6,7} y 2020^{8,9}. La publicación actual de nuevas definiciones de TB-DR por parte de la OMS¹⁰ hace necesario analizar cómo influye este hecho en el contenido de la Normativa de SEPAR.

A la TB-RR que, además, tiene resistencia a isoniacida (H), se le dio una denominación especial, la de TB multirresistente (TB-MDR, por sus siglas en inglés, *multidrug-resistant* TB)^{6,9,11}. Posteriormente, se pudo ver que la TB-RR tenía un pronóstico similar a la TB-MDR, al existir en ambos casos resistencia a R, el fármaco más esencial en el tratamiento de la TB¹². Se les ha acabado reconociendo como TB-RR/MDR, con alrededor de 465.000 casos en el mundo en 2019¹¹. Esta definición de TB-RR/MDR se mantiene igual en la nueva publicación de la OMS¹⁰.

Hasta hace 5-10 años solo había dos grupos de fármacos que habían demostrado una buena eficacia en el tratamiento de los pacientes con TB-RR/MDR, las fluoroquinolonas (FQ) y los denominados fármacos inyectables de segunda línea (FISL), que incluían 3 medicamentos: amikacina, kanamicina y capreomicina¹³. Como el pronóstico de los enfermos con TB-RR/MDR dependía, fundamentalmente, de la eficacia de estos dos grupos de fármacos, en el año 2006 la OMS acuñó un nuevo término, el de TB extensamente resistente (TB-XDR, por sus siglas en inglés, *extensively drug-resistant* TB), que eran aquellos casos de TB-MDR que, además, tenían resistencia a cualquier FQ y, al menos, a uno de los FISL^{12,13}. Nunca se aceptó oficialmente otro término que, sin embargo, los clínicos manejaban con frecuencia, el de la TB pre-XDR, que eran aquellas TB-RR/MDR que tenían, además, resistencia a las FQ, o a los FISL, pero no a los dos. De esta forma, existía la TB pre-XDR por resistencia a las FQ, pero sensibilidad a los FISL; y la TB pre-XDR por resistencia a los FISL, pero sensibilidad a las FQ. Con el tiempo se comprobó que el pronóstico de las TB pre-XDR por resistencia a las

FQ era claramente peor que el de las TB pre-XDR por resistencia a los FISL^{12,14}.

Afortunadamente, el pronóstico de la TB resistente ha mejorado notablemente en los últimos 5 años, sobre todo por la incorporación de nuevos fármacos con buena acción frente a *M. tuberculosis* (bedaquilina [Bdq], delamanid, pretomanid), y por comprobar que otros antibióticos utilizados para otras infecciones (FQ, linezolid [Lzd], clofazimina [Cfz]) también son muy eficaces en la TB^{3,13}. Esta evidencia hizo que la OMS realizara un metaanálisis en el año 2018³, analizando el papel que podía tener cada uno de los fármacos con acción frente a *M. tuberculosis* en el tratamiento de la TB-RR/MDR, obteniendo dos grandes conclusiones: 1) Que los fármacos mejores eran las FQ, Lzd y Bdq; motivo por el que los incluyó en el grupo A de la nueva clasificación del uso racional de fármacos de sus Guías de 2019⁶ y que SEPAR incluyó en el grupo 2 de su Normativa de 2020². 2) Que la eficacia de los FISL era claramente inferior a la estimada previamente³, y que por su toxicidad, era necesario relegar su uso, pudiendo recomendarse solamente en situaciones especiales en las que no haya otros medicamentos disponibles y cuando se puedan controlar de cerca los efectos adversos^{3,9,12}.

Ante el desplazamiento de los FISL del arsenal de vanguardia y la presencia de nuevos fármacos activos en el tratamiento de TB-RR/MDR, a finales de 2020 la OMS organizó una reunión para redefinir los conceptos de la TB con resistencia a fármacos¹⁰. Ha dejado intactas las definiciones de TB-RR/MDR, ha modificado la definición de TB-XDR y ha añadido, ahora sí oficialmente, la definición de TB pre-XDR. Se acepta que la TB pre-XDR es aquella en la que existe TB-RR/MDR más resistencia añadida a las FQ; se elimina toda mención a los FISL. Cambia el concepto de TB-XDR para aquellos casos que tienen TB pre-XDR, más resistencia, al menos, a uno de los otros fármacos incluidos en el grupo A de la OMS (grupo 2 de la SEPAR), es decir, en este momento, resistencia a Lzd, o a Bdq, o a ambos¹⁰. La definición se refiere a fármacos del grupo A, y se aplicaría también en el futuro a cualquier otro fármaco que fuese incluido en este grupo.

Estas nuevas definiciones de la OMS¹⁰ (resumidas en la [tabla 1](#)), aunque son muy apropiadas y es necesario conocerlas, apenas cambian el manejo clínico aconsejado en la actualización que SEPAR hizo en su Normativa de 2020², pues la gran mayoría de su contenido iba dirigido al diagnóstico y tratamiento de la TB-RR/MDR, la situación más frecuente, y que seguiría siendo el mismo. Ni siquiera cambiaría el pequeño apartado que, entonces, se le dedicó al «Tratamiento de los pacientes con TB-XDR o incluso con patrones más amplios de resistencia», pues sigue siendo vigente lo referido a «que deben ser tratadas por personal muy experto en el tema y en unidades que puedan garantizar una buena supervisión del tratamiento y el abordaje adecuado de sus reacciones adversas».

Por tanto, estas nuevas definiciones de la OMS¹⁰ solo introducirían los siguientes cambios en la Normativa SEPAR de 2020² (se detallan en la [tabla 2](#)):

Tabla 1
Diferencias en las definiciones de tuberculosis resistente a fármacos de la Normativa de SEPAR de 2020² en comparación con las nuevas definiciones de la OMS de 2021¹⁰

Definiciones de SEPAR 2020 ²	Definiciones de la OMS 2021 ¹⁰
<p>Tuberculosis RR: TB con resistencia, al menos, a rifampicina (R)</p> <p>Tuberculosis MDR: TB con resistencia, al menos, a isoniacida (H) y rifampicina (R)</p>	<p>Tuberculosis RR y MDR: Sin cambios. Ambos tipos de resistencia aparecen en muchas ocasiones agrupados como TB-RR-MDR, tanto en estudios epidemiológicos como de tratamiento</p>
	<p>Tuberculosis pre-XDR: existe TB-RR-MDR más resistencia añadida a cualquier fluoroquinolona^a. Es una nueva definición</p>
<p>Tuberculosis XDR: TB-MDR más resistencia al menos a una fluoroquinolona y a algún fármaco inyectable de segunda línea: kanamicina, amikacina, capreomicina</p>	<p>Tuberculosis XDR: TB-RR-MDR, más resistencia a cualquier fluoroquinolona^a, y, al menos, a uno de los otros fármacos incluidos en el grupo A de la OMS (grupo 2 de la SEPAR), es decir, en este momento, resistencia a linezolid o bedaquilina o a ambos^b</p>

^a Se refiere a levofloxacino y moxifloxacino que son las utilizadas actualmente en el tratamiento de la TB.

^b El grupo A de la OMS, incluye en este momento a fluoroquinolonas, bedaquilina y linezolid. La definición se refiere a fármacos del grupo A, por lo que, si en el futuro algún fármaco pasase a formar parte de este grupo, el concepto de TB-XDR también se aplicaría a este nuevo fármaco.

Tabla 2
Cambios a realizar en la Normativa de SEPAR de tuberculosis con resistencia a fármacos de 2020² en relación con las nuevas definiciones de tuberculosis resistente de la OMS de 2021¹⁰

Lugar de referencia de Normativa SEPAR 2020	Normativa SEPAR 2020	Cambios tras nuevas definiciones de la OMS 2021
Definiciones	TB RR, MDR, XDR	Se modifican a las nuevas de OMS (TB RR-MDR, TB pre-XDR, TB-XDR) expuestas en la tabla 1
Tabla 3 Recomendación 2.b	Para los casos que solo tienen TB-XDR y no resistencias a Bdq ni Lzd, se debe valorar el esquema de 6 meses con pretomanid que aún no está comercializado en España (6 Bdq-Lzd-pretomanid)	Para los casos que solo tienen TB pre-XDR y no resistencias a Bdq ni Lzd, se debe valorar el esquema de 6 meses con pretomanid que aún no está comercializado en España (6 Bdq-Lzd-pretomanid)
Tabla 4. Recomendación 4	Pacientes TB-XDR: valorar 6 Bdq-Lzd-pretomanid	Pacientes TB pre-XDR: valorar 6 Bdq-Lzd-pretomanid ^a
Esquemas de tratamiento	Tratamiento de los pacientes con TB-XDR o incluso con patrones más amplios de resistencia. Estas formas de TB son de tan difícil manejo (clínico y programático) que deben ser tratadas por personal muy experto en el tema y en unidades que puedan garantizar una buena supervisión del tratamiento y el abordaje adecuado de sus reacciones adversas	Pacientes TB pre-XDR y XDR^b: Se mantiene la recomendación

^a Este esquema de 6 Bdq-Lzd pretomanid no se puede utilizar en la TB-XDR según la nueva definición de la OMS al existir resistencia a Bdq o Lzd o ambos.

^b Los pacientes con pre-XDR y XDR, por su complejidad, precisarían los tratamientos en las condiciones referidas en la normativa de 2020 para las XDR, concepto antiguo.

1. Incorporación de las nuevas definiciones de TB pre-XDR y TB-XDR.
2. El esquema de pretomanid (6 Bdq-Lzd-pretomanid) estaría indicado en la actual TB pre-XDR, pero no en la nueva TB-XDR.

La OMS también acaba de publicar una comunicación rápida validando nuevas pruebas moleculares para la detección de TB y de TB-DR¹⁵. La mayoría de ellas ya fueron recomendadas en la Normativa SEPAR de 2020². La gran novedad es el Xpert MTB/XDR (Cepheid) que, con una técnica de baja complejidad, similar al Xpert MTB, detecta, en menos de 2 h, mutaciones ligadas a la resistencia a H, FQ (quizás la gran ventaja de esta técnica), amikacina y etionamida, estando indicado en aquellos pacientes en los que se haya detectado TB-RR por cualquier método. Otra novedad es el Genoscholar PZA-TB II que permite la detección de resistencias a pirazinamida, aunque esta técnica es más compleja. También sería de desear la puesta en marcha y desarrollo de técnicas diagnósticas de resistencia a Bdq y Lzd, dada la importancia que tienen estos fármacos en el tratamiento y nuevas definiciones de la TB resistente.

En conclusión, la actualización de la Normativa que SEPAR publicó en 2020² sigue vigente en su práctica totalidad, aunque es necesario tener en cuenta las nuevas definiciones de la OMS para la TB-DR, con relación al nuevo concepto de TB pre-XDR y al cambio en la definición de TB-XDR. Y, también, el gran aporte que puede suponer la detección rápida de resistencia a las FQ y, por tanto, de TB pre-XDR.

Para finalizar, queremos resaltar la importancia de los nuevos fármacos, en especial de la bedaquilina, por lo que se han de hacer esfuerzos a nivel institucional para facilitar su disponibilidad en todo el territorio español. Sin duda el Plan para la Prevención y Control de la TB puede favorecer que ello sea así y que las nuevas pautas sean implementadas¹⁶.

Financiación

La presente investigación no ha recibido ayudas específicas provenientes de agencias del sector público, sector comercial o entidades sin ánimo de lucro. No tiene financiación.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés ni directa ni indirectamente con el contenido del manuscrito.

Bibliografía

1. Caminero JA, Cayla JA, García-García JM, García-Pérez FJ, Palacios Gutiérrez JJ, Ruiz Manzano J. Diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis con resistencia a fármacos. Arch Bronconeumol. 2017;53:501–9, <http://dx.doi.org/10.1016/j.arbres.2017.02.006>.
2. Caminero JA, García-García JM, Cayla JA, García-Pérez FJ, Palacios Gutiérrez JJ, Ruiz Manzano J. Actualización de la normativa SEPAR. «Diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis con resistencia a fármacos». Arch Bronconeumol. 2020;56:514–21, <http://dx.doi.org/10.1016/j.arbres.2020.03.021>.
3. Ahmad N, Ahuja SD, Akkerman OW, Alfenaar JC, Anderson LF, Baghaei P, et al., The Collaborative Group for the Meta-analysis of Individual Patient Data in MDR-TB Treatment 2017 Treatment correlates of successful outcomes in pulmonary multidrug-resistant tuberculosis: an individual data and meta-analysis. Lancet. 2018;392:821–34, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31644-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31644-1).
4. Rapid communication: key changes to treatment of multidrug- and rifampicin-resistant tuberculosis (MDR/RR-TB). Geneva: World Health Organization; 2018. (WHO/CDS/TB/2018.18) Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO [consultado 21 Feb 2021]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/275383/WHO-CDS-TB-2018.18-eng.pdf>
5. Caminero JA, Scardigli A. Classification of anti-TB drugs: A new potential proposal based on the most recent evidence. Eur Respir J. 2015;46:887–93, <http://dx.doi.org/10.1183/13993003.00432-2015>.
6. WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment. Geneva: World Health Organization; 2019. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO [consultado 21 Ene 2020]. Disponible en: <https://www.who.int/tb/publications/2019/consolidated-guidelines-drug-resistant-TB-treatment/en/>

7. Rapid communication: Key changes to treatment of drug-resistant tuberculosis. Geneva: World Health Organization; 2019 (WHO/CDS/TB/2019.26). Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO [consultado 21 Ene 2020]. Disponible en: https://www.who.int/tb/publications/2019/rapid-communications_MDR/en/
8. World Health Organization. Molecular assays intended as initial tests for the diagnosis of pulmonary and extrapulmonary TB and rifampicin resistance in adults and children: Rapid communication. Policy update. Geneva: World Health Organization; 2020. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO [consultado 21 Ene 2020]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/330395>
9. World Health Organization. WHO operational handbook on tuberculosis. Module 4: treatment – drug-resistant tuberculosis treatment. Geneva: World Health Organization; 2020. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO [consultado 18 Feb 2021]. Disponible en: <https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789240006997>
10. Meeting report of the WHO expert consultation on the definition of extensively drug-resistant tuberculosis, 27–29 October 2020. Geneva: World Health Organization; 2021. CC BY-NC-SA 3.0 IGO [consultado 30 Ene 2021]. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/meeting-report-of-the-who-expert-consultation-on-the-definition-of-extensively-drug-resistant-tuberculosis>
11. World Health Organization. Global tuberculosis report 2020. Geneva: World Health Organization; 2020. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO [consultado 27 Oct 2020]. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240013131>
12. Caminero JA, García-Basteiro AL, Rendon A, Piubello A, Pontali E, Migliori GB. The future of drug-resistant tuberculosis treatment: Learning from the past and the 2019 World Health Organization consolidated guidelines. *Eur Respir J*. 2019;54:1901272. <http://dx.doi.org/10.1183/13993003.01272-2019>.
13. World Health Organization. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. Emergency update 2008. World Health Organization Document WHO/HTM/TB/2008.402: 1–247 [consultado 23 Feb 2021]. Disponible en: <https://www.who.int/tb/publications/tb-drugresistance-guideline/en/>
14. Falzon D, Gandhi N, Migliori GB, Sotgiu G, Cox HS, Holtz TH, et al. Resistance to fluoroquinolones and second-line injectable drugs: impact on multidrug-resistant TB outcomes. *Eur Respir J*. 2013;42:156–68. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00134712>.
15. Update on the use of nucleic acid amplification tests to detect TB and drug-resistant TB: rapid communication. Geneva: World Health Organization; 2021. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO [consultado 17 Feb 2020]. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/update-on-the-use-of-nucleic-acid-amplification-tests-to-detect-tb-and-drug-resistant-tb-rapid-communication>
16. Plan para la Prevención y Control de la TB en España. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Madrid; 2019 [consultado 1 Jun 2019]. Disponible en: <https://www.msbs.gob.es/en/profesionales/saludPublica/prevPromocion/PlanTuberculosis/docs/PlanTB2019.pdf>

José A. Caminero ^{a,b,c}, José-María García-García ^{c,d,*},
Joan A. Cayla ^{c,e}, Francisco J. García-Pérez ^{c,f}, Juan J. Palacios ^{c,g}
y Juan Ruiz-Manzano ^{c,h}

^a Servicio de Neumología, Hospital General de Gran Canaria Dr. Negrín, Las Palmas de Gran Canaria, España

^b Vital Strategies, Nueva York, Estados Unidos

^c Programa Integrado de Investigación en Tuberculosis (PII-TB) de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR), Barcelona, España

^d Servicio de Neumología, Hospital Universitario San Agustín, Avilés, Asturias, España

^e Fundación de la Unidad de Investigación en Tuberculosis (fuiTB) de Barcelona, España

^f Servicio de Neumología, Hospital Universitario de La Princesa, Madrid, España

^g Unidad de Referencia Regional de Micobacterias, Servicio de Microbiología, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, España

^h Centro Médico Teknon, Barcelona, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: josemariagarcia@separ.es (J.-M. García-García).